

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS


PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

REC'D 17 NOV 2005

PCT

(Kapitel II des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Sche/II/7/3	WEITERES VORGEHEN siehe Formblatt PCT/IPEA/416	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2004/014143	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 13.12.2004	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 18.12.2003
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K31/135, A61P25/00, A61P43/00		
Anmelder SCHWARZ PHARMA AG		
<p>1. Bei diesem Bericht handelt es sich um den internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, der von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde nach Artikel 35 erstellt wurde und dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt wird.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p>3. Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; diese umfassen</p> <p>a. <input checked="" type="checkbox"/> (an den Anmelder und das Internationale Büro gesandt) insgesamt 2 Blätter; dabei handelt es sich um</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Blätter mit der Beschreibung, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit Berichtigungen, denen die Behörde zugestimmt hat (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften).</p> <p><input type="checkbox"/> Blätter, die frühere Blätter ersetzen, die aber aus den in Feld Nr. 1, Punkt 4 und im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde eine Änderung enthalten, die über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht.</p> <p>b. <input type="checkbox"/> (nur an das Internationale Büro gesandt) insgesamt (bitte Art und Anzahl der/des elektronischen Datenträger(s) angeben), der/die ein Sequenzprotokoll und/oder die dazugehörigen Tabellen enthält/enthalten, nur in computerlesbarer Form, wie im Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll angegeben (siehe Abschnitt 802 der Verwaltungsvorschriften).</p>		
<p>4. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. I Grundlage des Bescheids</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. II Priorität</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung</p>		
Datum der Einreichung des Antrags 04.10.2005	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 18.11.2005	
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Bevollmächtigter Bediensteter Langer, O Tel. +31 70 340-1972	



Feld Nr. I Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Sprache** beruht der Bericht auf der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
- ☐ Der Bericht beruht auf einer Übersetzung aus der Originalsprache in die folgende Sprache, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für folgenden Zweck eingereicht worden ist:
- ☐ internationale Recherche (nach Regeln 12.3 und 23.1 b))
 - ☐ Veröffentlichung der internationalen Anmeldung (nach Regel 12.4)
 - ☐ internationale vorläufige Prüfung (nach Regeln 55.2 und/oder 55.3)
2. Hinsichtlich der **Bestandteile*** der internationalen Anmeldung beruht der Bericht auf (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt*):

Beschreibung, Seiten

1-16 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-6 eingegangen am 04.10.2005 mit Schreiben vom 28.09.2005

☐ einem Sequenzprotokoll und/oder etwaigen dazugehörigen Tabellen - siehe Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll

3. ☒ Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:
- ☐ Beschreibung: Seite
 - ☒ Ansprüche: Nr. 7-9
 - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
 - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):
4. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der diesem Bericht beigelegten und nachstehend aufgelisteten Änderungen erstellt worden, da diese aus den im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).
- ☐ Beschreibung: Seite
 - ☐ Ansprüche: Nr.
 - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
 - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

* Wenn Punkt 4 zutrifft, können einige oder alle dieser Blätter mit der Bemerkung "ersetzt" versehen werden.

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT
ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT**

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/014143

Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35 (2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

- | | |
|--------------------------------|--|
| 1. Feststellung | |
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 1-6
Nein: Ansprüche |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche 1-6
Nein: Ansprüche |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche: 1-6
Nein: Ansprüche: |

2. Unterlagen und Erklärungen (Regel 70.7):

siehe Beiblatt

Zu Punkt V

Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

V.1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

- D1: WO 94/26703 A (DAMSMA-BLOEM, ANETTE, J; DAMSMA, ANNA; DAMSMA, THIJS) 24. November 1994 (1994-11-24)
- D2: WO 03/092677 A (SCHWARZ PHARMA AG) 13. November 2003 (2003-11-13)
- D3: WO 03/028725 A (RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT; ACS, TIBOR; AGAINE CSONGOR, EVA; BA) 10. April 2003 (2003-04-10)
- D4: SONESSON, CLAS ET AL: "Synthesis and Evaluation of Pharmacological and Pharmacokinetic Properties of Monopropyl Analogs of 5-, 7-, and 8-[[Trifluoromethyl)sulfonyl]oxy]-2- aminotetralins: Central Dopamine and Serotonin Receptor Activity" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 38(8), 1319-29 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1995, XP002325503

V.2. Neuheit (Artikel 33(2) PCT)

Der Gegenstand der Ansprüche 1-6 ist neu im Sinne des Artikels 33(2) PCT:

Das Dokument D1 (WO-A-94/26703)

offenbart Sulfon-Ester N-monosubstituierter 2-Aminotetraline und deren Verwendung zur Behandlung von u.a. Depressionen, Angstzuständen, sexueller Dysfunktion und Parkinsonismus, siehe Seite 12-13.

Sulfonylgruppen an der 5-Hydroxyfunktion der Verbindungen gemäss Formel 1 fallen nicht mehr in den Schutzbereich der geänderten Ansprüche 1-6.

Das Dokument D2 (WO-A-03/092677)

offenbart die Verwendung von Rotigotin zur Behandlung des "Restless Leg Syndroms" und des Parkinson Syndroms (Seite 10, Zeilen 12 bis 14 und 20 bis 23). Pharmazeutische Zusammensetzungen und eine transepikutane Verabreichung werden ebenfalls offenbart.

Rotigotin trägt einen 2-Thienylethyl-Substituenten an der 2-Aminogruppe des Hydroxytetralins und fällt nicht in den Schutzbereich der geänderten Ansprüche 1-6, in denen die Prodrugs des (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralins die allgemeine Formel I aufweisen müssen, in welcher lediglich eine sekundäre *n*-Propylamino-Gruppe vorgesehen ist.

Der Gegenstand der Ansprüche 1-6 ist daher neu im Sinne des Artikels 33(2) PCT im Hinblick auf die Offenbarungen der Dokumente D1 und D2.

V.3. Erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT)

Der Gegenstand der Ansprüche 1-6 beruht auf einer erfinderischen Tätigkeit im Sinne von Artikel 33(3) PCT:

V.3.1. Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe kann darin gesehen werden, ein Medikament zur Behandlung oder Prophylaxe einer Erkrankung, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Depressionen, krankhaften Angstzuständen, sexueller Dysfunktion, Galactorrhoe, Akromegalie, Glaukoma, kognitiven Störungen, Restless Leg Syndrom, Hyperaktivitätssyndrom (AHDS), Hyperprolaktinämie, Hyperprolaktinom, Essstörungen, Dopa-sensitiven Dyskinesien, Parkinson-assoziierten Bewegungsstörungen, DOPA- und Neuroleptika-induzierten Bewegungsstörungen, Kokain-, Alkohol-, Opiat- und Nikotinsucht, neurodegenerativen Erkrankungen oder zum Abstillen, bereitzustellen.

V.3.2. Die in der vorliegenden Erfindung vorgeschlagene erfindungsgemässe Problemlösung besteht in der Verwendung eines Medikamentes, welches (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin, dessen Salze oder dessen Prodrugs gemäss der allgemeinen Formel I in Anspruch 1 enthält.

V.3.3. Stand der Technik

Das Dokument D3 (WO-A-03/028725)

offenbart 4-(1-Piperidiny)-butylcarboxamide, die als selektive Liganden für den D3 Dopaminrezeptor-Subtyp zur Behandlung einer grossen Anzahl von Erkrankungen, welche auch in der vorliegenden Patentanmeldung beansprucht werden, eingesetzt

werden können, siehe die Zusammenfassung.

Das Dokument D4 (XP002325503)

offenbart für die (S)-konfigurierte Verbindung gemäss der Formel I im Anspruch 1, bei welcher der Substituent in der 5-Position eine Triflatgruppe ist, eine Aktivität am D3 Dopaminrezeptor (Tabellen 1 und 2).

V.3.4. Analyse der erfinderischen Tätigkeit

Der Fachmann mit Kenntnis des Dokumentes D3, in welchem eine Lösung des gleichen Problems wie in der vorliegenden Anmeldung angestrebt wird und welches demzufolge als nächster Stand der Technik angesehen wird, müsste, selbst bei Kenntnis der Offenbarung in Dokument D4 in erfinderischer Weise sowohl die Position des Substituenten R am 2-Aminotetralinsystem in D4, als auch dessen Struktur in geeigneter Weise variieren, damit es zu einer Überschneidung mit dem Schutzbereich der derzeitigen Ansprüche.

Die dazu notwendige Auswahl/Modifikation (aus) zwei(er) "Listen", nämlich bezüglich der Positionierung und Art des Substituenten am 2-Aminotetralinsystem, ist nicht direkt aus D3 oder D4 oder aus einer Kombination der beiden Dokumente ableitbar und erfüllt somit die notwendigen Kriterien für das Vorhandensein einer erfinderischen Tätigkeit.

V.3.5. Demzufolge sind sowohl die Ansprüche 4-6 hinsichtlich einer sogenannten "zweiten medizinischen Verwendung", als auch die Ansprüche 1-3 auf das in den Verwendungsansprüchen auftretende Medikament als erfinderisch im Sinne des Artikels 33(3) PCT anzusehen.

V.4. Gewerbliche Anwendbarkeit (Artikel 33(4) PCT)

V.4.1. Ansprüche 1-3

Der Gegenstand der Ansprüche 1-3 ist ein Arzneimittel.

Die Ansprüche 1-3 sind demnach auf ein Produkt gerichtet und erfüllen die Kriterien des Artikels 33(4) PCT bezüglich gewerblicher Anwendbarkeit.

V.4.2. Ansprüche 4-6

Der Ansprüche 4-6 beziehen sich auf die Verwendung von (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin, dessen Salzen oder dessen Prodrugs gemäss Formel I zur Herstellung

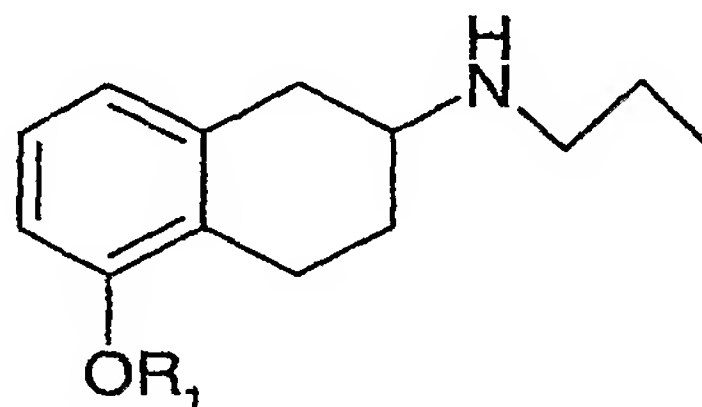
eines Medikamentes zur Behandlung verschiedener Indikationen, also auf eine sogenannte "zweite (oder weitere) medizinische Verwendung".

Diese Ansprüche erfüllen die Kriterien des Artikels 33(4) PCT bezüglich gewerblicher Anwendbarkeit.

Ansprüche

1. Arzneimittel enthaltend (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin, dessen Salze oder Prodrugs, wobei das Prodrug die allgemeine Formel I aufweist

5



worin R1 ausgewählt ist aus der Gruppe Acyl, Alkoxycarbonyl, Cycloalkoxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkoxycarbonyl, Acetal, Ketal, -C(O)NR₂R₃, -C(O)NHR₂, -P(O₂H)OR₂, -P(O₂H)R₂,

10

wobei R₂ und R₃ jeweils ausgewählt sind aus H, C1-6 Alkyl, C3-10 Cycloalkyl, Benzyl oder Phenyl.

2. Arzneimittel nach Anspruch 1, wobei R1 ausgewählt ist aus C1-6 Alkylcarbonyl, C3-10 Cycloalkylcarbonyl, Benzoyl, -C(O)NR₂R₃ und -C(O)NHR₂.

15

3. Arzneimittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Arzneimittel zur transdermalen, transmukosalen oder parenteralen Verabreichung bestimmt ist.

20

4. Verwendung von (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin oder dessen Salze und Prodrugs gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Prophylaxe einer Erkrankung ausgewählt aus der Gruppe der Depressionen, krankhaften Angstzustände, sexuelle Dysfunktion, Galactorrhoe,

Akromegalie, Glaukoma, kognitive Störungen, Restless Leg Syndrom, Hyperaktivitätssyndrom (ADHS), Hyperprolaktinämie, Hyperprolaktinom, Essstörungen, Dopa-sensitive Dyskinesien, Parkinson-assoziierte Bewegungsstörungen, DOPA- und Neuroleptika-induzierte Bewegungsstörungen, Kokain-, Alkohol-, Opiat- und Nikotinsucht, neurodegenerative Erkrankungen oder zum Abstillen.

25

30

5. Verwendung nach Anspruch 4, wobei die Erkrankung ausgewählt ist aus der Gruppe Restless Leg Syndrom, L-DOPA-sensitive Dyskinesien, Parkinson-assoziierte Bewegungsstörungen, L-DOPA- und Neuroleptika-induzierte Bewegungsstörungen sowie Kokain-, Alkohol-, Opiat- und Nikotinsucht.
5
6. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Erkrankung eine Bewegungsstörung ist, die
10 (a) Morbus Parkinson-assoziiert,
(b) L-DOPA induziert oder
(c) Neuroleptika-induziert ist.